

O Sirolimus É um Fármaco Conhecido para o Stent Farmacológico, mas É um Novo Fármaco para o Balão Farmacológico

Kaori Nakagawa¹, Fumiaki Ikeno²

O balão farmacológico é um dos dispositivos promissores para resolver as necessidades não atendidas do tratamento atual das doenças cardiovasculares por meio de cateteres. Na Europa, já foram aprovados balões farmacológicos de vários fabricantes para uso na prática clínica diária e diversas evidências, tanto no tratamento da doença vascular periférica como na doença arterial coronária, têm sido publicadas.^{1,2}

Ver pág. 133

Há três componentes importantes na tecnologia do balão farmacológico. Um deles é o fármaco, o outro é o cateter-balão, e o último é um excipiente que une o fármaco à superfície do cateter-balão e o libera para a parede do vaso. Causa surpresa o fato de todos os balões farmacológicos aprovados na Europa estarem usando atualmente o mesmo fármaco (paclitaxel), diferentemente do que ocorre com a tecnologia dos stents farmacológicos, uma vez que a maioria deles usa fármacos da “família limus”. O paclitaxel é um fármaco antiproliferativo lipofílico e acredita-se que essas características permitam rápida infiltração e supressão da proliferação celular³. Levando-se em consideração que o sirolimus em stents farmacológicos tem efeito antiproliferativo mais potente que o do paclitaxel⁴, o sirolimus pode ser utilizado com vantagem para liberação local do fármaco em associação com o cateter-balão. Ambos os fármacos são hidrofóbicos e é natural esperar que tenham liberação semelhante. Além disso, espera-se que o excipiente possa vir a ser ainda mais aprimorado. Esse, talvez, seja o componente-chave dos balões farmacológicos, já que os outros dois componentes são

os mesmos em todos os balões farmacológicos, o que pode diferenciá-los em relação à eficiência.

No estudo publicado por Takimura et al.⁵ nesta edição da **Revista Brasileira de Cardiologia Invasiva**, os autores testaram, em um estudo pré-clínico, um novo balão farmacológico que usa sirolimus e não paclitaxel. Embora vários grupos estejam testando fármacos da “família limus” em balões farmacológicos em estudos pré-clínicos^{6,7}, ainda não há nenhum balão farmacológico usando sirolimus aprovado para uso na prática clínica. Como sua eficácia clínica ainda não é claramente conhecida, a indústria não pode correr o risco de fazer grandes gastos em pesquisa e desenvolvimento com um fármaco bem conhecido em stents farmacológicos, tendendo, assim, a selecionar um fármaco “*me-too*”*, como o paclitaxel.

No estudo de Takimura et al.⁵, um único excipiente é usado para liberação do sirolimus. Esse dispositivo usa nanopartículas sintéticas e consiste em uma dupla membrana de fosfolípides, na qual está o sirolimus. Em dados previamente publicados, testes *in vitro* demonstraram tanto aderência estável desse revestimento do balão como superfície lisa, uniforme e regular, sem dobras ou fraturas.^{8,9} Além disso, verificou-se, nos balões revestidos com sirolimus, que essas nanopartículas, após breve exposição de 60 segundos à parede arterial, foram inicialmente encontradas na superfície endotelial, em seguida na camada média e finalmente em camadas mais profundas, como a adventícia.¹⁰ O método de liberação de fármacos por nanopartículas é relativamente novo, mas vários grupos já testaram nanopartículas em dispositivos farmacológicos no tra-

* Fármaco estruturalmente muito similar a fármacos já conhecidos, com mínimas diferenças.

¹ Doutor. *Fellow* de pesquisa da Divisão de Medicina Cardiovascular da Faculdade de Medicina da Universidade de Stanford. Stanford, Estados Unidos.

² Doutor. Pesquisador associado da Divisão de Medicina Cardiovascular da Faculdade de Medicina da Universidade de Stanford. Stanford, Estados Unidos.

Correspondência: Fumiaki Ikeno. 300 Pasteur Drive, Falk Cardiovascular Research Center – Stanford, CA, USA – 94305-5406
E-mail: fiken@stanford.edu

Recebido em: 17/6/2012 • Aceito em: 18/6/2012

tamento intervencionista cardiovascular.^{11,12} Para comprovar a relevância clínica dessa nova tecnologia nos balões farmacológicos, depois dos testes de bancada, o próximo passo será o estudo da eficácia em experimentos pré-clínicos.

Takimura et al.⁵ demonstraram, com sucesso, a eficácia desse novo balão farmacológico usando sirolimus e nanopartículas em formulações diferentes excipiente:fármaco, por meio da tomografia de coerência óptica e da histopatologia, em modelo suíno saudável. Verificou-se dependência da dose na eficácia da inibição da proliferação neointimal, com pouca inflamação e lesão, à medida que houve aumento da concentração do excipiente.⁵ Esse é um dos dados mais promissores desse novo dispositivo. Entretanto, para se chegar aos ensaios clínicos, o dispositivo precisa ser testado mais detalhadamente na fase pré-clínica. Antes que a fase de testes clínicos seja iniciada, são necessários dados de segurança a longo prazo, avaliação de embolização distal, farmacocinética, e teste de inflação do invólucro para verificar a toxicidade. Depois de cumprida toda a fase de testes com esse novo balão farmacológico, incluindo os ensaios clínicos, um fármaco conhecido para os stents farmacológicos, o sirolimus, poderá vir a ser uma nova opção para os balões farmacológicos e essa nova tecnologia de revestimento com nanopartículas poderá se tornar um avanço nos métodos de liberação de fármaco no mundo da intervenção cardiovascular.

CONFLITO DE INTERESSES

Fumiaki Ikeno é consultor da CV Ingenuity, Inc. (Fremont, Estados Unidos). Kaori Nakagawa declara não haver conflito de interesses relacionado a este manuscrito.

REFERÊNCIAS

- Scheller B, Clever YP, Kelsch B, Hehrlein C, Bocksch W, Rutsch W, et al. Long-term follow-up after treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012;5(3):323-30.
- Micari A, Cioppa A, Vadala G, Castriota F, Liso A, Marchese A, et al. Clinical evaluation of a paclitaxel-eluting balloon for treatment of femoropopliteal arterial disease: 12-month results from a multicenter italian registry. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012;5(3):331-8.
- Scheller B, Speck U, Schmitt A, Bohm M, Nickenig G. Addition of paclitaxel to contrast media prevents restenosis after coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:1415-20.
- Birkmeier KA, Kastrati A, Byrne RA, Holle H, Schulz S, Tiroch K, et al. Five-year clinical outcomes of sirolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in high-risk patients. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2011;77:494-501.
- Takimura CK, Galon MZ, Sojitra P, Doshi M, Aiello V, Gutierrez PS, et al. Estudo da dose excipiente:fármaco com avaliação da hiperplasia neointimal por tomografia de coerência óptica e histopatologia em artérias coronárias porcinas após o emprego do balão eluidor de sirolimus. *Rev Bras Cardiol Invasiva.* 2012;20(2):133-9.
- Granada JF, Milewski K, Zhao H, Stankus JJ, Tellez A, Aboodi MS, et al. Vascular response to zotarolimus-coated balloons in injured superficial femoral arteries of the familial hypercholesterolemic swine. *Circ Cardiovasc Interv.* 2011;4(5):447-55.
- Cremers B, Toner JL, Schwartz LB, von Oepen R, Speck U, Kaufels N, et al. Inhibition of neointimal hyperplasia with a novel zotarolimus coated balloon catheter. *Clin Res Cardiol.* 2012;101(6):469-76.
- Doshi M, Sherdiwala D, Sojitra P, Vyas A, Gandhi P, Zagabathuni M. Reestablishment of blood flow in blocked human arteries by transferring nano-encapsulated drug through medical devices, designed for the same and releasing the nano-encapsulated drug in human arteries. US 20110264188 A1, Oct 27, 2011.
- Doshi M, Sherdiwala D, Sojitra P, Vyas A, Gandhi P. Rejuvenating coronary artery by improving blood flow with the help of insertion of nano-balls (Encapsulated nanoparticles) containing therapeutic agents by non-implantable medical device for tissues and thereby providing in-tissue release to address the required cell cycle. US 20120065584 A1, Mar 15, 2012.
- Yasdani SNM, Sherdiwala DP, Prakash S, Kolodgie FD, Virmani R. A temporal assessment of drug distribution following local balloon delivery of nanoparticle sirolimus. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58 Suppl:B6.
- Luderer F, Lobler M, Rohm HW, Gocke C, Kunna K, Kock K, et al. Biodegradable sirolimus-loaded poly(lactide) nanoparticles as drug delivery system for the prevention of in-stent restenosis in coronary stent application. *J Biomater Appl.* 2011; 25(8):851-75.
- Zago AC, Raudales JC, Attizzani G, Matte BS, Yamamoto GI, Balvedi JA, et al. Local delivery of sirolimus nanoparticles for the treatment of in-stent restenosis. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2012 May 4. [Epub ahead of print]